

## **Certified Copy of Priority**

The enclosure is the certified copy of the following filed with Chinese State Intellectual Property Office

Filing Date: March 6, 2003

Application No.: 03119229.7

Type of Application: Patent

Title: 5-Benzoylamino-1,3-dioxacyclanes, the method for preparing the same, and their use as PKC inhibitor

Applicant: The Beijing University Mediking Institute

Inventor: Shiqi Peng

Director of Chinese State Intellectual Property Office: Jingchuan Wang

May 12, 2003

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 03 06

申 请 号： 03 1 19229.7

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 5 - 苯甲酰氨基 - 1 , 3 - 二氧环类化合物及其制备方法  
以及在制备蛋白激酶 C 抑制剂药物中的应

申 请 人： 北京北医迈劲医药生物科技有限公司

发明人或设计人： 彭师奇

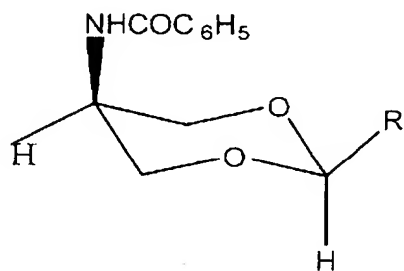
中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 5 月 12 日

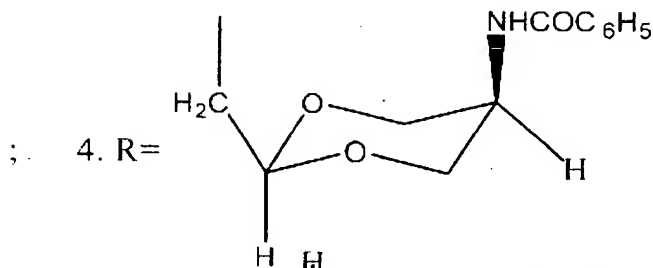
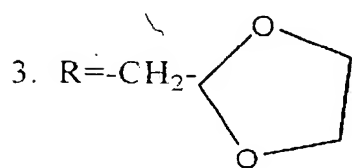
# 权 利 要 求 书

1. 一种 5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环类化合物, 这种化合物包括下述化学式 1~48 所表示的化合物, 这种化合物用于制备蛋白激酶 C 抑制剂药物。



(1-4,22,30,34,38,41,45)

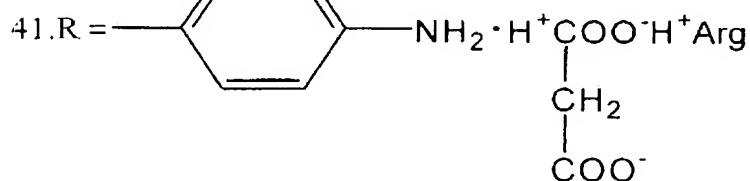
1.  $R = -CH_2CH(OCH_3)_2$ ; 2.  $R = -CH_2CH(OCH_3)OCH_2CH_3$

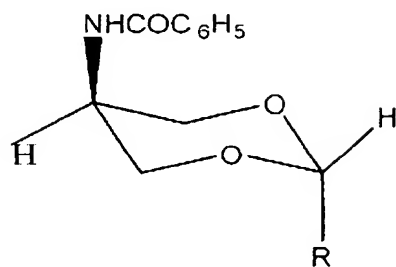
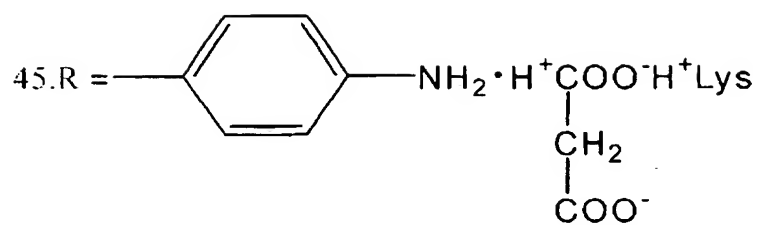


22.  $R = P-NO_2-C_6H_4$

30.  $R = P-NH_2-C_6H_4$

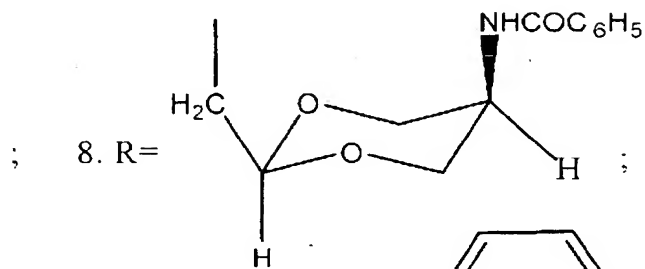
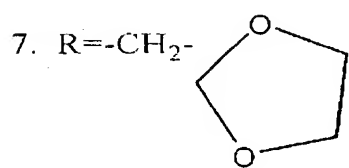
38.  $R = CH_2CHO$



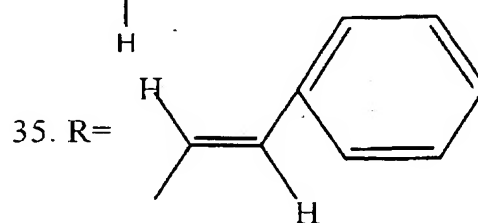


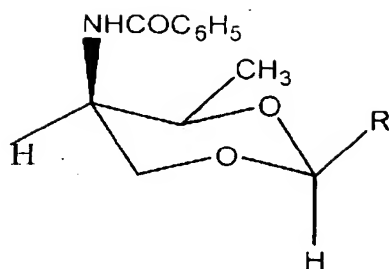
(5-8,23,35)

5.  $R = \text{---CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ; 6.  $R = \text{---CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$



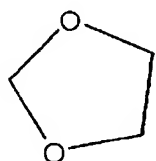
23.  $R = \text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;

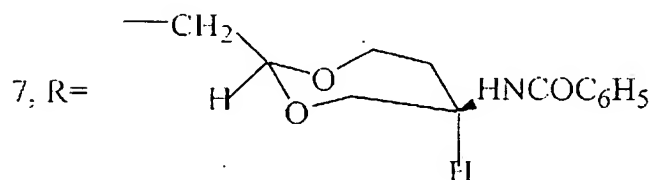
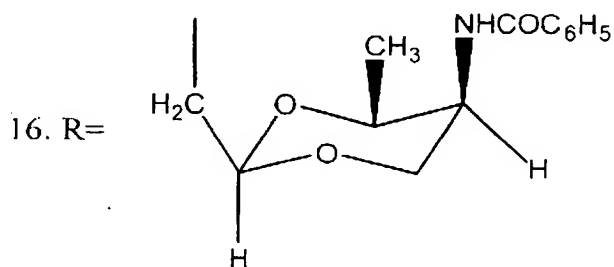
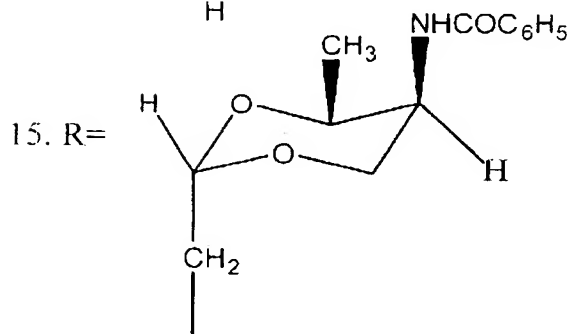
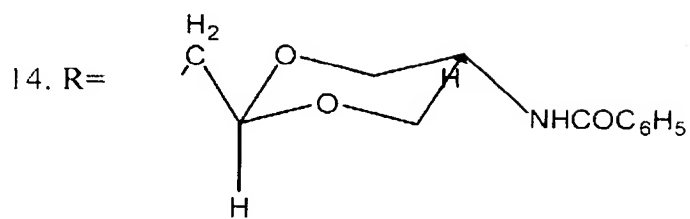
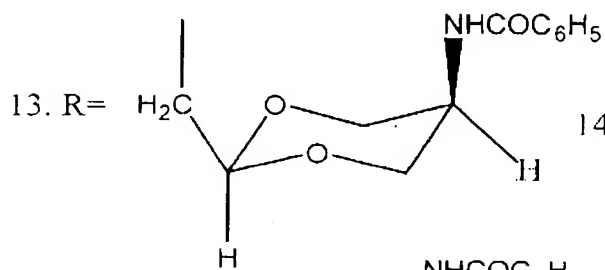




(9-17,25,31,36,39,42,46)

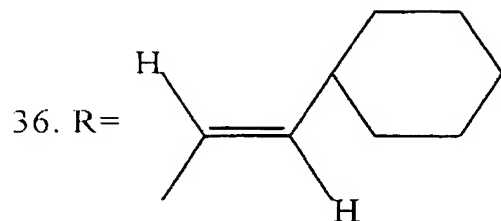
9.  $R = -CH_2CH(OCH_3)_2$ ; 10.  $R = -CH_2CH(OCH_3)OCH_2CH_3$ ;

11.  $R = -CH_2CH(OC_2H_5)_2$  12.  $R = -CH_2-$   ;

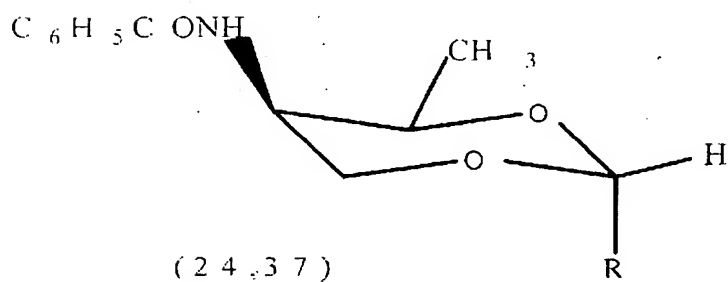
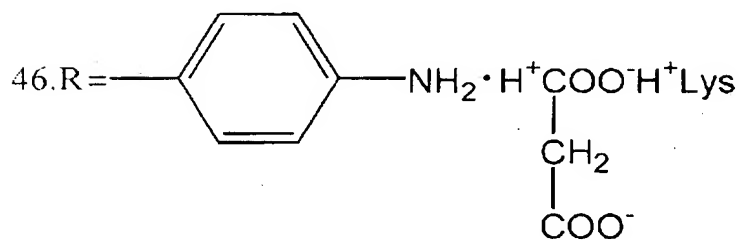
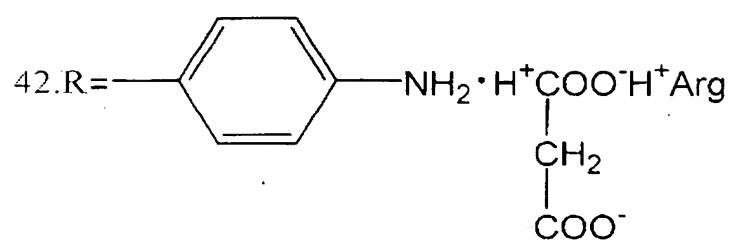


25.  $R = \text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;

31.  $R = \text{P-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;

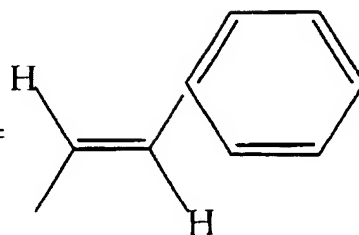


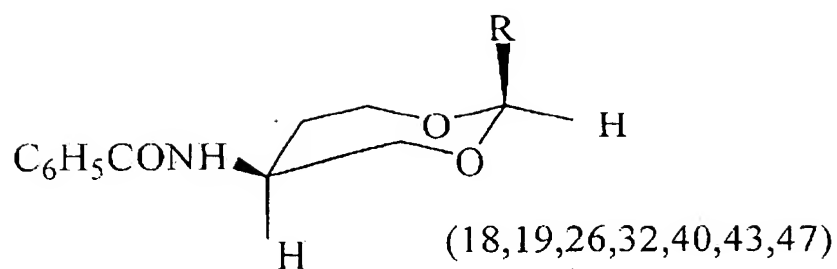
39.  $R = \text{CH}_2\text{CHO}$



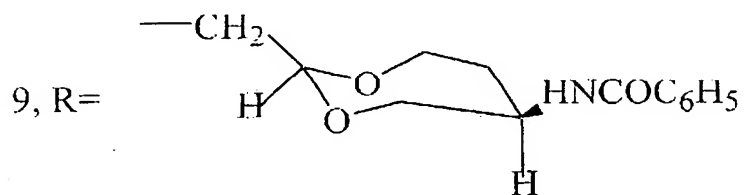
24.  $R = \text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;

37.  $R =$



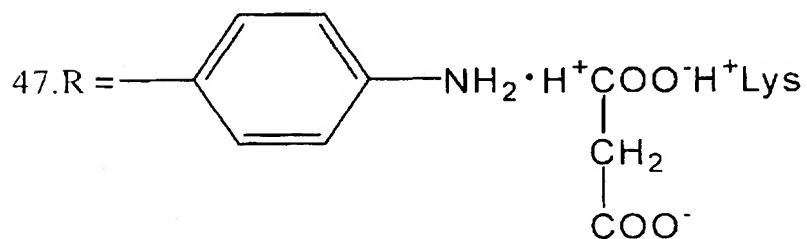
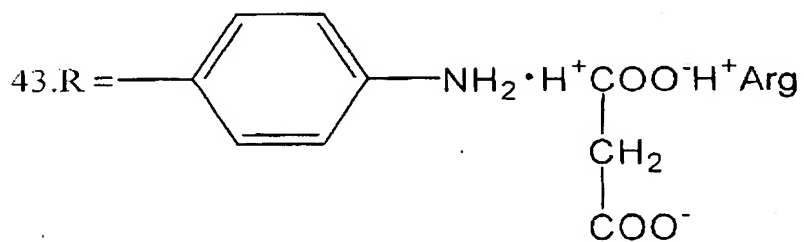


8, R =  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  ;

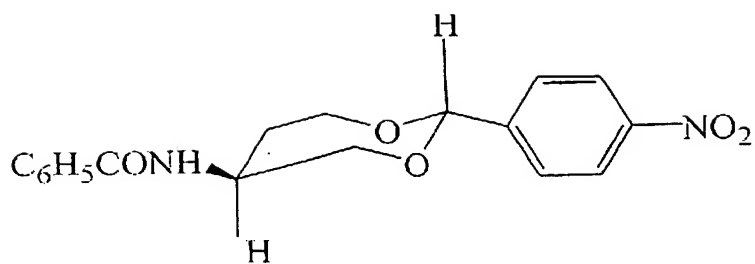


26. R =  $\text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ; 32. R =  $\text{P-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$

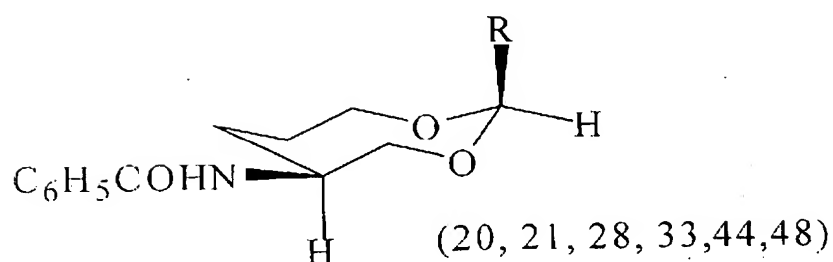
40. R =  $\text{CH}_2\text{CHO}$  ;



9

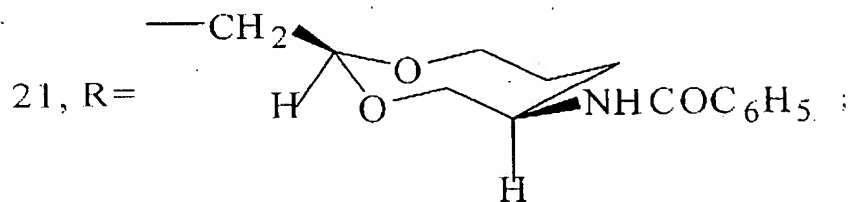


(27)

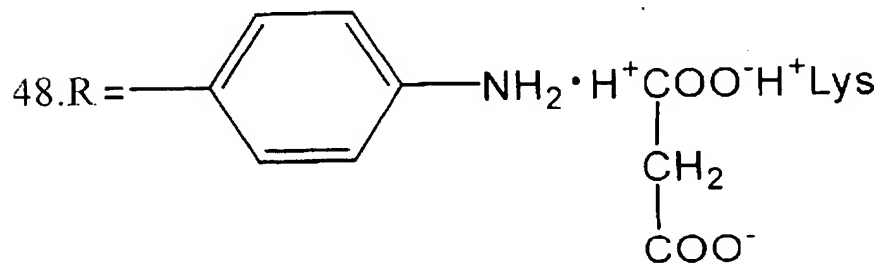
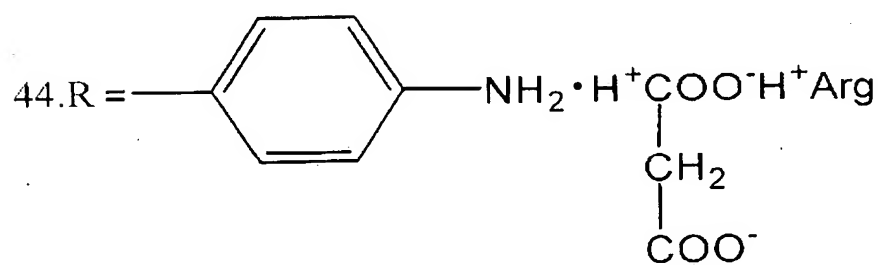


(20, 21, 28, 33, 44, 48)

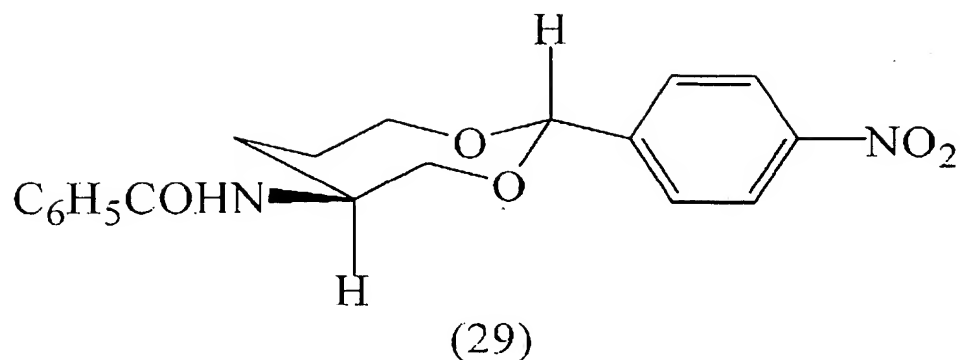
20, R =  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ;



28. R =  $\text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ; 33. R =  $\text{P-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;







2. 权利要求 1 中化学式 22~48 所表示的化合物。

3. 一种制备权利要求 1 或 2 所述的化合物 22~48 的方法，其特征在于，该方法中包括 N-苯甲酰氨基二醇与芳香醛的立体专属性缩醛化反应。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物 22~48 的制备方法，其特征在于，所述的立体专属性缩醛化反应包括：用 L-氨基酸为原料，经甲酯化、苯甲酰化和还原反应制备苯甲酰氨基二醇(包括光学活性的二醇)，然后分别与对硝基苯甲醛或苯丙烯醛进行环合反应，得到环合产物。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物 22~48 的制备方法，其特征在于，所述的环合产物中的硝基进而被还原为氨基，得到还原产物。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物 22~48 的制备方法，其特征在于，所述的还原产物进而依次与丙二酸及碱性氨基酸成盐。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物 22~48 的制备方法，其特征在于，所述的碱性氨基酸是 L-Arg 或 L-Lys。

## 说明书

---

### 5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环类化合物及其制备方法以及 在制备蛋白激酶 C 抑制剂药物中的应用

#### 技术领域

本发明涉及 N-苯甲酰氨基二醇进行缩醛转移反应生成的环缩醛(5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环类化合物)及其在制备 PKC 抑制剂药物中的应用,具体地说,是涉及 N-苯甲酰氨基二醇与 1,1,3,3-四甲氧基丙烷的缩醛转移反应及其环缩醛类反应产物(5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环类化合物),涉及 N-苯甲酰氨基二醇与芳香醛进行的立体专属性缩醛化反应及其具有立体专属性的环缩醛类反应产物(5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环类化合物),以及进一步涉及这些反应产物在制备 PKC 抑制剂药物中的应用。

#### 背景技术

蛋白激酶 C(PKC)属于激酶家族,存在于几乎所有的组织中。PKC 的活性涉及许多重要的生理过程(例如肌肉收缩、神经递质释放、血小板活化、生长因子和激素的功能等等)和病理过程(例如癌症、炎症、缺血再灌注损伤、缺血再灌注性损伤相关的心肌缺血及多药耐药, Basu A, The potential of protein kinase C as a target of anticancer treatment, Pharmac. Ther. 1993, 59, 257-280; Weinstein IB, Begemann M, Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy, Clin Cancer Res,

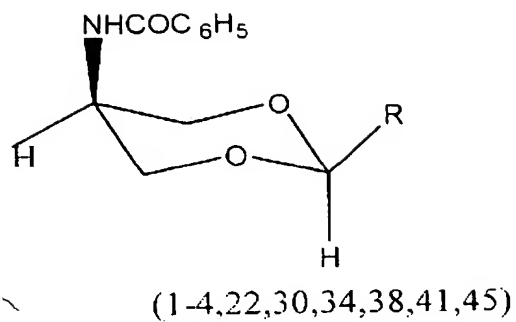
1997, 3, 2696-2702)。发明人认真比较了外源性 PKC 激动剂、佛波酯、teleocidin、ingenol 和内源性 PKC 激动剂二乙酰基甘油(Wender P.A., The chemistry-medicine continuum: Synthetic, computer, spectroscopic and biological studies on new chemotherapeutic leads, Pure. & Appl. Chem, 1998, 70 (3), 539-546)的结构特征, 以及认真研究了五元环内酯构建的二乙酰基甘油竞争性化合物模板的结构特征(Lee J, Conformationally constrained analogues of diacylglycerol, 10. Ultrapotent protein kinase C ligands based on a chiral 5-disubstituted tetrahydro-2-furanone template, J. Med.Chem, 1996, 39, 29-35; Lee J, Conformationally constrained analogues of diacylglycerol, 12. Ultrapotent protein kinase C ligands based on a chiral 5-disubstituted tetrahydro-2-furanone template, J. Med. Chem., 1996, 39, 36-45)之后, 认识到环缩醛作为 PKC 抑制剂<sup>α</sup>先导结构的潜力。

### 发明内容

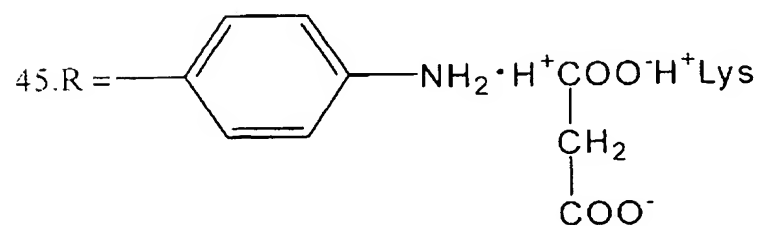
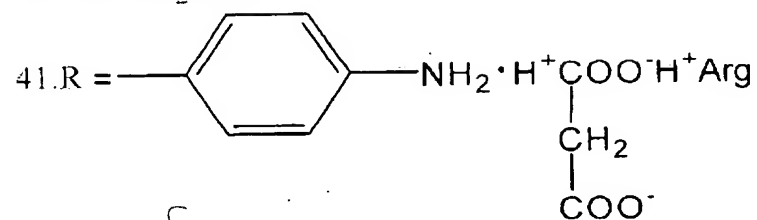
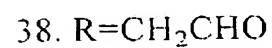
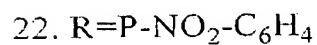
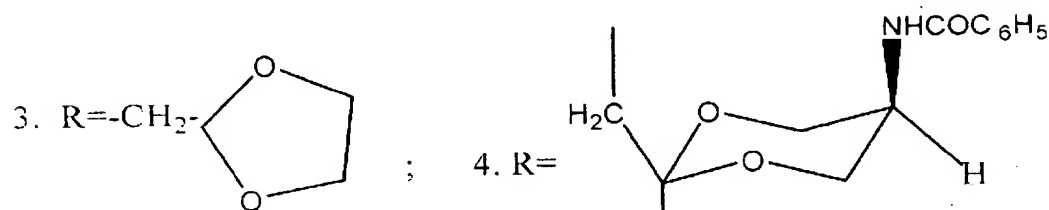
1989 年, 发明人发表了以缩醛转移反应合成环缩醛类化合物的通用方法, 并揭示了这类化合物的特殊稳定性(Peng SQ, Winterfeldt E, Synthesis of malonaldehyde monoacetals, Liebigs Ann. Chem., 1989, 1045-1047)。2000 年, 发明人发表了 N-苯甲酰基氨基二醇与 1,1,3,3-四甲氧基丙烷的缩醛转移反应, 以及环缩醛类化合物 (Lan rong Bi, Ming Zhao, Chao Wang, Shiqi Peng, Stereoselective transacetalization of 1,1,3,3-tetramethoxypropane and N-benzoylaminodiols, Eur. J. Org. Chem, 2000, 2669-2676)。

发明人按照对环缩醛作为 PKC 抑制剂结构类型的认识,采用公认的 PKC 抑制剂模型(小鼠耳肿胀炎症模型)评价了环缩醛 1-21 作为 PKC 抑制剂的活性。本发明发现,在 30mg/kg 剂量下口服给药,1 次/天,连续给药 3 天,或在 30mg/kg 或 10mg/kg 剂量下口服给药 1 次,环缩醛 1-21 显示出了明显的抗炎作用,说明环缩醛 1-21 确实构成了 PKC 抑制剂的结构类型。但是,在比较这些环缩醛的抗炎作用时,本发明发现,在化合物 1-21 的结构中,R 基为醛基或环缩醛时,抗炎作用无明显优势;母核为七元环或八元环时,抗炎作用也无明显优势。并且化合物 1-21 的水溶性都有待于改善。

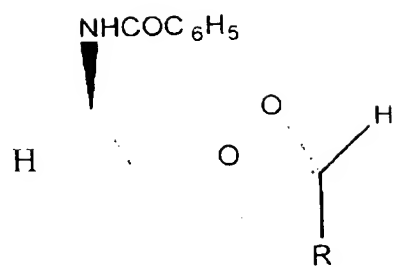
发明人通过构效关系分析认识到,环缩醛类化合物的 2 位用芳基取代可以带来制备上的方便和活性上的好处。按照这种认识,本发明用 L-氨基酸为原料经甲酯化、苯甲酰化和还原反应制备苯甲酰氨基二醇(包括光学活性的二醇),然后分别与对硝基苯甲醛或苯丙烯醛进行环合反应,必要时,环合产物中的硝基还原为氨基,进一步必要时还原产物依次与丙二酸及碱性氨基酸成盐,制得 2-取代苯基-环缩醛类化合物 22-48。这里的碱性氨基酸可以是 L-Arg 或 L-Lys。



1.  $R = -CH_2CH(OCH_3)_2$ ; 2.  $R = -CH_2CH(OCH_3)OCH_2CH_3$

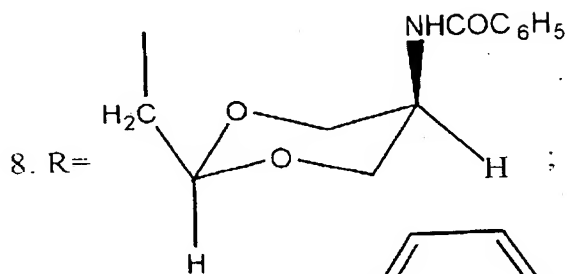
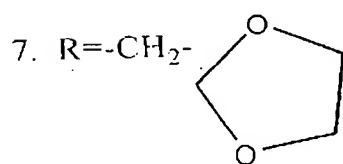


65

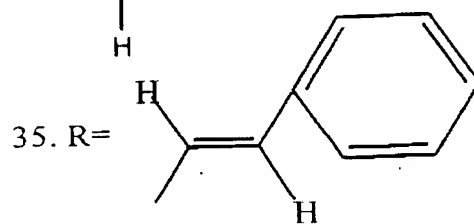


(5-8,23,35)

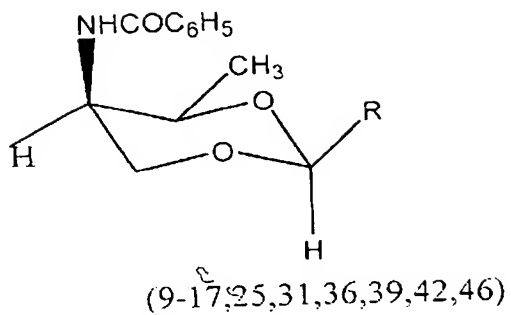
5.  $R = -CH_2CH(OCH_3)_2$ ; 6.  $R = -CH_2CH(OCH_3)OCH_2CH_3$



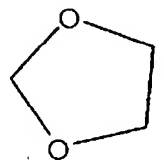
23.  $R = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;

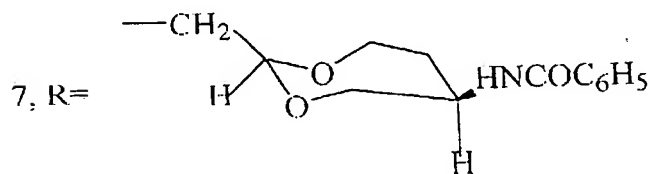
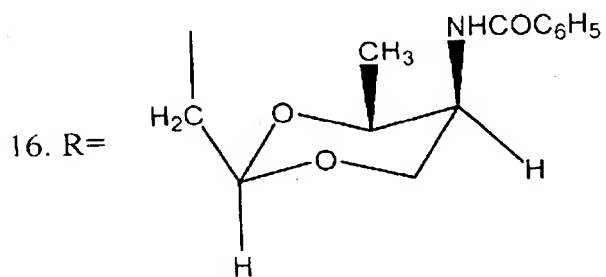
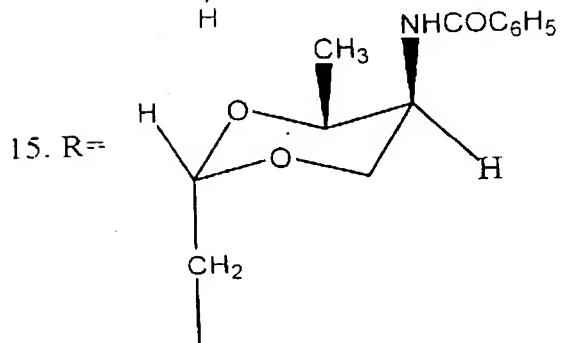
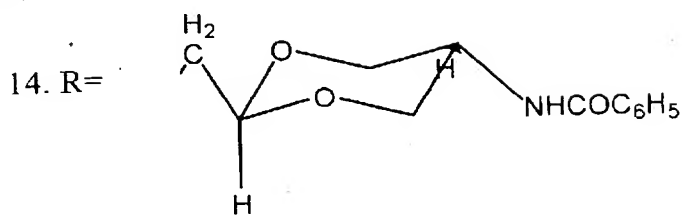
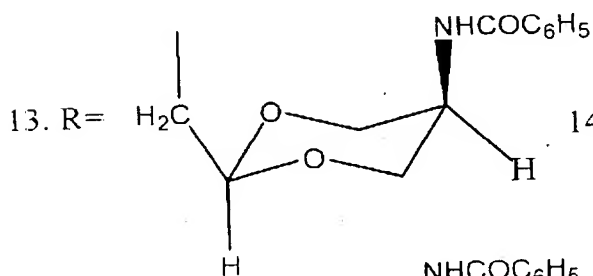


6



9.  $R = -CH_2CH(OCH_3)_2$ ; 10.  $R = -CH_2CH(OCH_3)OCH_2CH_3$ ;

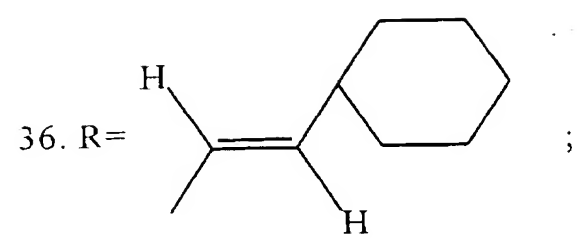
11.  $R = -CH_2CH(OC_2H_5)_2$  12.  $R = -CH_2-$   ;



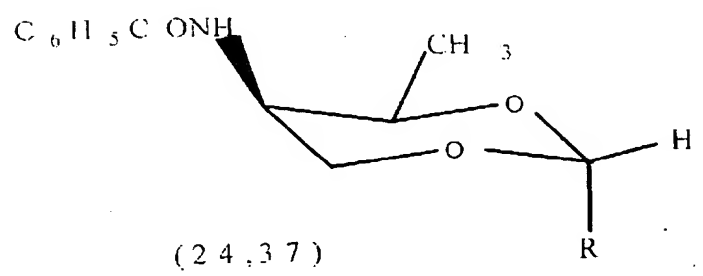
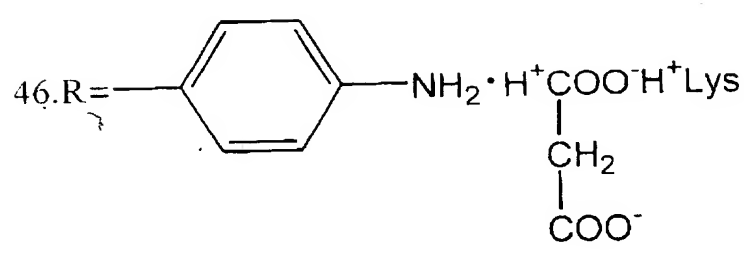
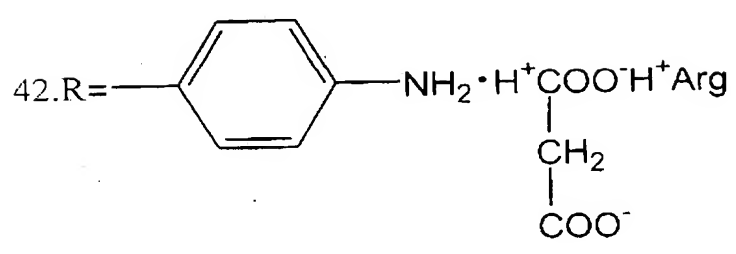
//

25. R = P-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ;

31. R = P-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ;

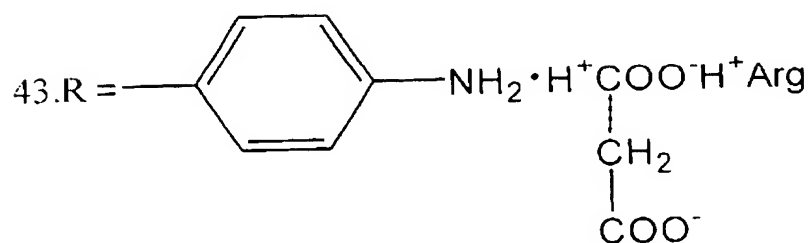
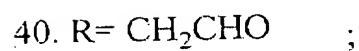
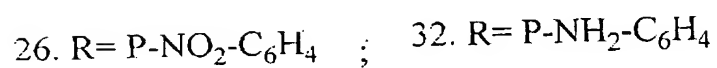
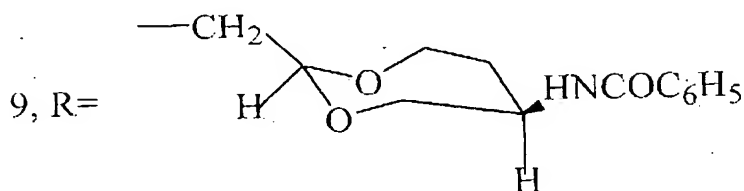
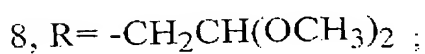
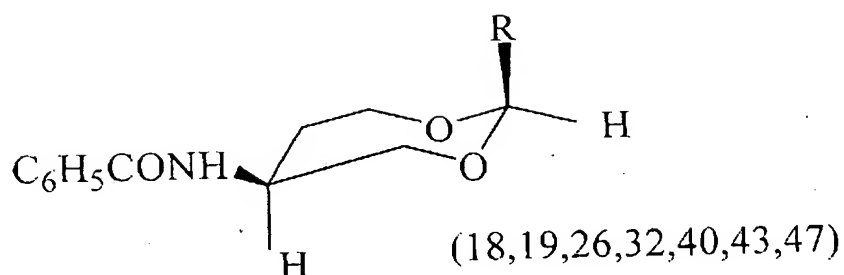
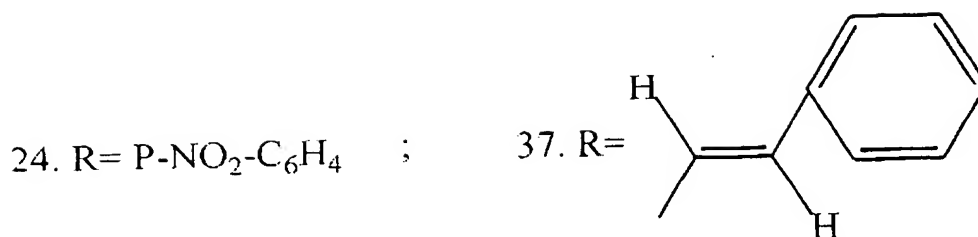


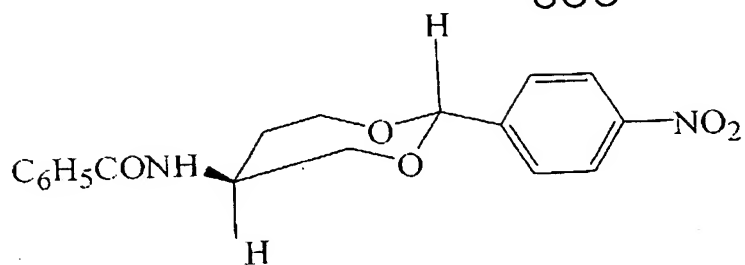
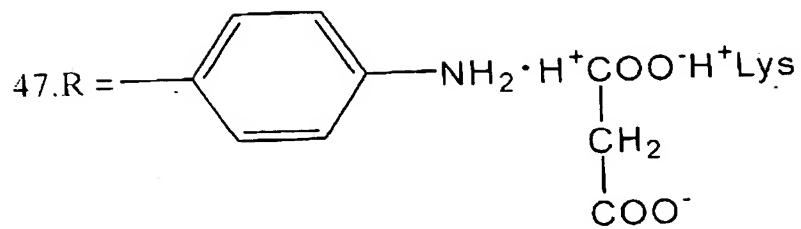
39. R = CH<sub>2</sub>CHO



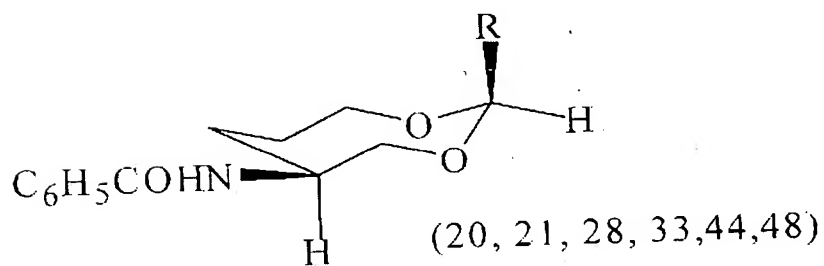


48

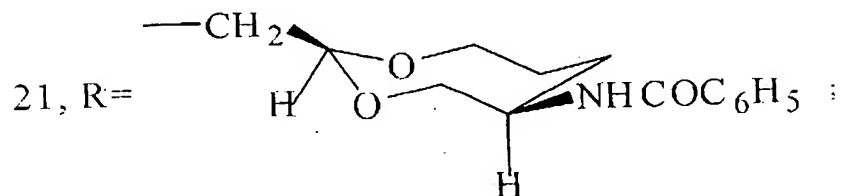




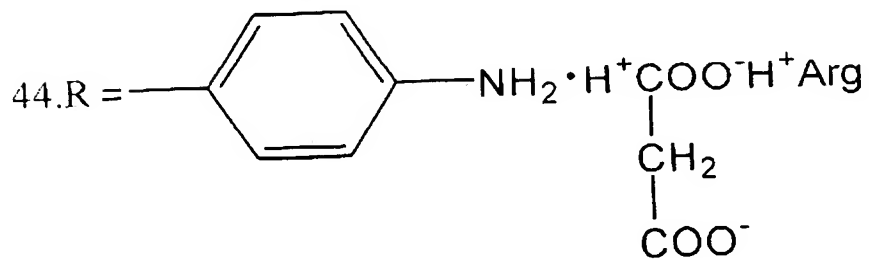
(27)

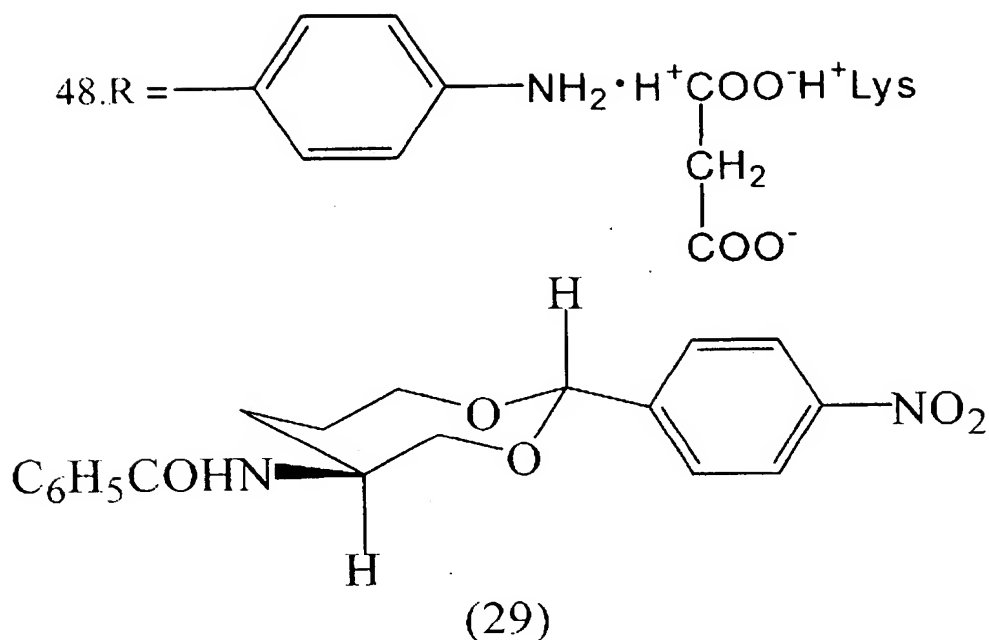


20, R =  $\text{C H}_2 \text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ;

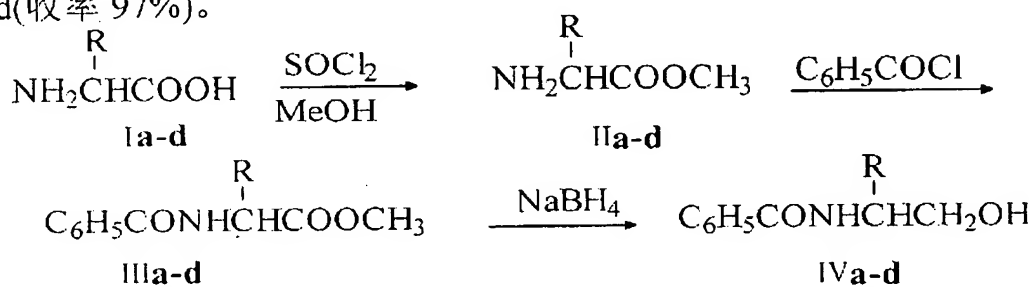


28. R =  $\text{P-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ; 33. R =  $\text{P-NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  ;





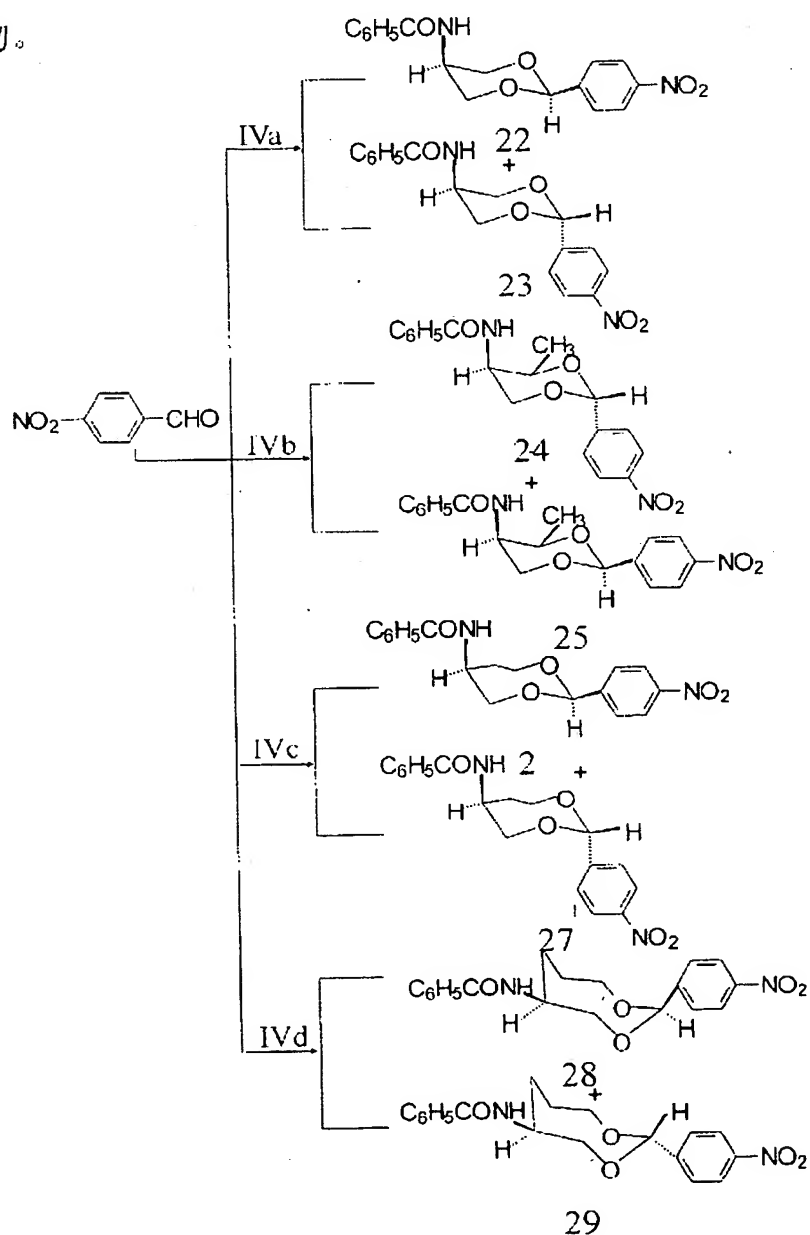
采用下面的反应式所示的路线, 本发明在氯化亚砷甲醇溶液中将 L-氨基酸转化为对应的甲酯 II a-d (收率 98%)。甲酯 II a-d 用苯甲酰氯酰化, 得到 N-苯甲酰基-L-氨基酸甲酯 III a-d (收率 81%)。用硼氢化钠作还原剂, 苯甲酰化的甲酯 III a-d 被顺利地还原为 N-苯甲酰氨基二醇 IV a-d (收率 97%)。



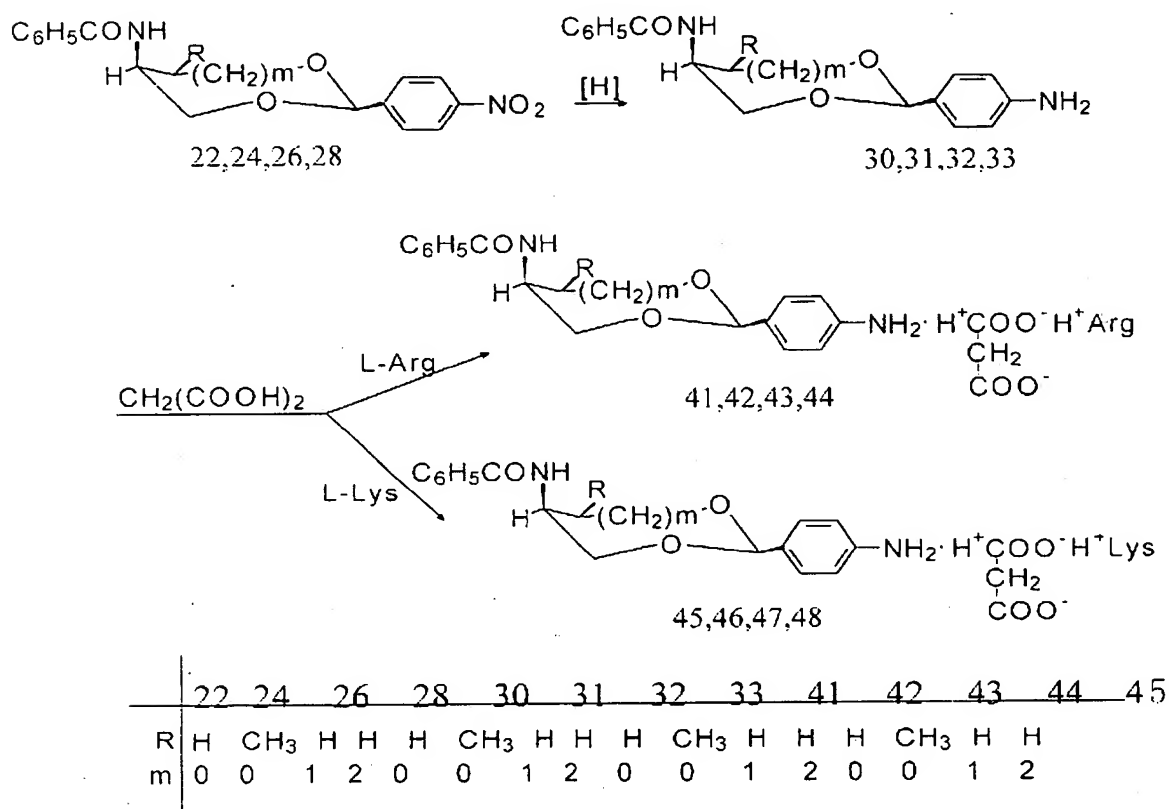
其中 R 代表

	a	b	c	d
I	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> )OH	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
II 和 III	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> )OH	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
IV	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> )OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

采用下面的反应式所示的路线, 对硝基苯甲醛与苯甲酰氨基二醇在无水硫酸钠和对甲苯磺酸的存在下进行环合反应, 分别得到对应的顺/反异构体: 22/23、24/25、26/27 和 28/29。根据  $^1\text{H}$  NMR 和 NOE 实验, 22、25、26 和 28 被指定为 2,5-顺式二取代物, 为主要产物, 23、24、27 和 29 被指定为 2,5-反式二取代物, 为微量产物。从构象上看, 2,5-顺式二取代物为热力学稳定的产物, 2,5-反式二取代物为动力学控制产物。



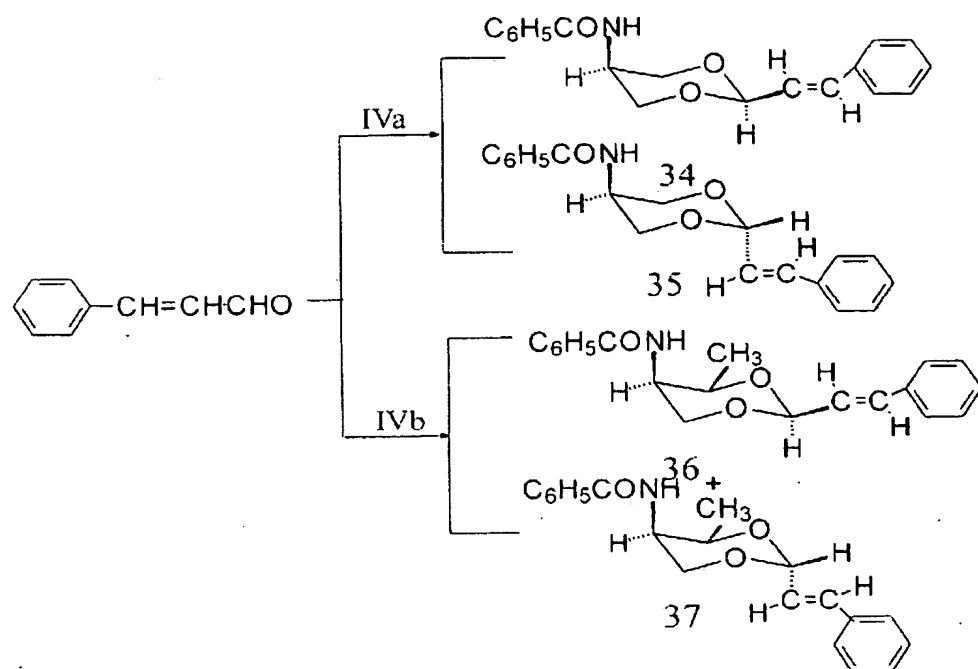
为了改善对硝基化产物的水溶性和药代动力学性质，本发明采用下面的反应式所示的路线，将 2,5-顺式二取代产物分别用硼氢化钠还原，得到对氨基化产物 30-33，化合物 30-33 再依次与丙二酸及 L-Arg 或 L-Lys 成盐，得到水溶性产物 41-48。



采用下面的反应式所示的路线，反式苯丙烯醛与 2-苯甲酰氨基-1,3-丙二醇(IVa)或(2S,3R)-2-苯甲酰氨基-1,3-丁二醇(IVb)在无水硫酸钠及对甲苯磺酸的存在下进行环合反应，也分别得到对应的顺/反异构体对 34/35 和 36/37。根据  $^1H$  NMR 和 NOE 实验，34 和 36 被指定为 2,5-顺式二取代产物，为主要产物，35 和 37 被指定为 2,5-反式二取代产物，为微量产物。从构象上看，2,5-顺式二取代产物为热力学

23

稳定产物，2,5-反式二取代产物为动力学控制产物。



本发明采用小鼠耳肿胀炎症模型经灌胃评价了 5-苯甲酰氨基-1,3-二氧化环类化合物的抗炎活性。本发明的化合物按 30mg/kg 的剂量悬浮于 5% CMC 溶液，阳性对照为 30mg/kg 阿司匹林的 5% CMC 溶液，空白对照为 5% CMC 溶液。体重 20-25g 左右的雄性昆明小鼠(北京医科大学动物部，二级)随机分为用药组，空白对照组和阳性对照组，每组 10 只小鼠(实验前禁食 8 小时，自由饮水)，分别经灌胃一次给药，给药 30 分钟后往小鼠的左耳外廓涂二甲苯(0.02ml)，4 小时后将小鼠颈椎脱臼致死，用直径 9mm 的打孔器分别在两耳取双圆型耳片，称重求出两耳片重量差作为肿胀度。结果表明，本发明的化合物具有优秀的抗炎作用。

## 具体实施方式

本发明用以下实施例进一步解释本发明。这些实施例仅仅是例证性的，决不含有任何限制本发明的含义。

实施例 1 2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧六环的制备：

166mg(0.85mmol)2-苯甲酰基氨基-1,3-丙二醇(IV a)、128mg(0.85mmol)对硝基苯甲醛、10mg 对硝基苯磺酸、100mg 无水硫酸钠以及 20ml 二氯甲烷/四氢呋喃(5:1)的悬浮液于 50℃ 搅拌 12 小时，TLC(氯仿/甲醇，25:1)显示原料点消失反应混合物降至室温，用无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  中和，过滤，滤饼用水洗之后置真空干燥器中干燥，得 192mg(69%)顺式-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧六环(22)的白色固体；滤液减压浓缩到 30mg(11%)反式-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧六环(23)的白色固体。

22 : mp, 220-224 °C ; IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3270(NH), 3015(aromatic C=CH), 2920 and 2860 (CH and  $\text{CH}_2$ ), 1620(C=O), 1605, 1580, 1545 and 1450(aromatic C=C), 1380( $\text{NO}_2$ ), 1190 and 1070(C-O-C), 800(1,4disubstituted 1656 and phenyl), NMR(DMSO):  $\delta$  /ppm = 4.205 (d,  $J=7.5\text{H}_2$ , 2H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.249 (d,  $J=7.5\text{H}_2$ , 2H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.310 (m, 1H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 5.677 (s, 1H, -O-CH-O-), 7.482 (t,  $J=6.6\text{H}_2$ , 2H, aromatic H), 7.557 (t,  $J=6.6\text{H}_2$ , 1H, aromatic H), 7.752 (d,  $J=8.7\text{H}_2$ , 2H, aromatic H), 7.869 (d,  $J=6.9\text{H}_2$ , 2H, aromatic H), 8.249 (d,  $J=8.7\text{H}_2$ , 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e); 329[M+H]<sup>+</sup>,  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ . Calcd; C 62.18, H 4.91, N 8.54; Found C 62.30, H 5.01, N 8.48; molmass: 328.32.

23: mp, 120-122 °C; IR(KBr),  $\nu$  /cm<sup>-1</sup>=3275(NH), 3020(aromatic C=CH), 2905 and 2858 (CH and CH<sub>2</sub>), 1625 (C=O), 1600, 1590, 1548 and 1435(aromatic C=C), 1649 and 1382 (NO<sub>2</sub>), 1188 and 1075 (C-O-C), 803(1,4-disubstituted phenyl), 719 and 690 (monosubstituted phenyl).  
<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  /ppm=4.301(m, 5H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 5.712(s, 1H, OCHO), 7.085 (d, J=6.5Hz, 1H, NH), 7.694(d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), 7.818(d, J=6.9Hz, 2H, aromatic H), 8.258 (d, J=9.3Hz, 2H, aromatic H),  
 FAB-MS(m/e): 329[M+H]<sup>+</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calcd, C 62.18, H 4.91, N 8.54; Found, C 62.24, H 5.04, N 8.48; mol mass: 328.32.

实施例 2 (2S,4S,5R)-和(2R,4S,5R)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-4-甲基-1,3-二氧六环的制备:

100mg(0.48mmol)(2S,3R)-2-苯甲酰氨基-1,3-丁二醇(IV b), 73mg(0.48mmol)对硝基苯甲醛, 10mg 对甲苯磺酸, 100mg 无水硫酸钠以及 10ml 二氯甲烷/四氢呋喃(5:1)的悬浮液于 50°C 搅拌 12 小时, TLC(氯仿/甲醇, 25:1)显示原料点消失, 反应混合物降至常温, 用无水碳酸钠中和, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的糖浆物用柱层析(氯仿/甲醇, 25:1)分离, 得到(2S,4S,5R)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-4-甲基-1,3-二氧六环(25)147mg(90%)的白色固体, 得到(2S,4S,5R)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-4-甲基-1,3-二氧六环(24)8mg(5%)的白色固体。

25: mp, 90-92 °C; IR(KBr),  $\nu$  /cm<sup>-1</sup>=3450(NH), 3045(aromatic C=CH), 2975, 2940 and 2870(CH, CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>), 1625(C=O), 1600, 1576,



1480 and 1400(aromatic C=C), 1590 and 1370 (NO<sub>2</sub>), 1176 and 1070 (C-O-C), 795(1,4-disubstituted phenyl),694 and 741 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ /ppm=1.322(d, J= 6.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHO), 4.214(dt, J= 3.9Hz,1H, NHCHCH<sub>2</sub>O),4.239(d, J=3.9 Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.296(d, J=4.8Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHO), 5.707(s, 1H, OCHO), 6.773 (d, J=9.6 Hz, 1H, NH), 7.409(t, J=1.5Hz,2H, aromatic H), 7.435(t, J=1.8Hz, 1H, aromatic H), 7.486(t, J=1.8Hz,1H, aromatic H), 7.685(t, J=8.7Hz, 1H, aromatic H), 7.848(d, J=1.5Hz, 2H, aromatic H),8.234(d, J=5.1Hz, 2H, aromatic H), in NOESY test the NOE relationships between the CH<sub>3</sub> at 4 position and proton of phenyl at a position, and between the CH<sub>3</sub> at 4 position and the NH at 5 position were observed.FAB-MS(m/e): 343[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-15.4(C =0.02 in CHCl<sub>3</sub>),C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.Calcd,C 63.14, H 5.30, N 8.19 ; Found, C 63.54, H 5.41, N 8.24; mol mass: 342.35.

24: mp,112-114°C; IR(KBr), ν /cm<sup>-1</sup>=3446(NH), 3034(aromatic C=CH), 2980, 2950 and 2860(CH, CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>),1655 (C=O), 1607, 1580, 1482 and 1406 (aromatic C=C), 1595 and 1376 (NO<sub>2</sub>), 1180 and 1068(C-O-C),790(1,4-disubstituted phenyl),690and745 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ /ppm=1.268(d, J= 6.3Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CHO), 3.930(d,J=2.7Hz,2H,NHCHCH<sub>2</sub>O),3.934(m, J=6.3 Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.060(m, J=3.6Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHO), 6.151(s, 1H, OCHO), 6.969 (d, J=9.6 Hz, 1H, NH), 7.481(t, J=6.6Hz,2H, aromatic H), 7.525(t, J=7.2Hz, 1H, aromatic H), 7.662 (d, J=8.9Hz,2H, aromatic H), 7.856(d, J=6.3Hz, 2H,

27

aromatic H), 8.295(d, J=8.9Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e): 343[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=28.5 (C=0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calcd: C 63.14, H 5.30, N 8.19; Found, C 63.48, H 5.45, N 8.31; mol mass: 342.35.

实施例 3 (2S,5S)-和(2R,5S)-2-对硝基苯基-5-本甲酰基氨基-1,3-二氧环庚烷的制备:

150mg(0.72mmol)(2S)-2-本甲酰基氨基-1,4-丁二醇(IV c), 108mg(0.72mmol)对硝基苯甲醛, 10mg 对硝基苯磺酸, 100mg 无水硫酸钠, 以及 10ml 二氯甲烷/四氢呋喃(5:1)的悬浮液于 50℃搅拌 18 小时, TLC(乙酸乙酯/石油醚, 5:1)显示原料点消失, 反应混合物降至常温, 用无水碳酸钠中和, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的糖浆物用柱层析(氯仿/甲醇, 25:1)分离, 得到 184mg(75%)(2S,5S)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环庚烷(26)的白色固体, 和 25mg(10%)(2R,5S)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环庚烷(27)的白色固体。

26: mp, 121-123℃; IR(KBr), ν/cm<sup>-1</sup>=3301(NH), 3040(aromatic C=CH), 2970, 2920 and 2850 (CH, CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>), 1645 (C=O), 1609, 1562, and 1460 (aromatic C=C), 1595 and 1372 (NO<sub>2</sub>), 1170 and 1068 (C-O-C), 793 (1,4-disubstituted phenyl), 740 and 690 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm=2.140(m, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.760(d, J=3.0Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.064(t, J=12.1Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.512 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 5.789(s, 1H, OCHO), 6.646(d, J=8.7 Hz, 1H, NH), 7.429(t, J=7.5Hz, 2H, aromatic H), 7.484(t, J=7.2Hz, 1H,

aromatic H), 7.692( m, J=9.0Hz, 4H, aromatic H),. 8.223( d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), in NOESY test the NOE relationships between the NH at 5 position and the protons of phenyl at 2 position were observed. FAB-MS(m/e):343[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=21.0 (C=0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calcd: C 63.14, H 5.30, N 8.19 ; Found, C 63.25, H 5.42, N 8.23; mol mass:342.35.

27: mp, 121-123°C; IR(KBr), ν/cm<sup>-1</sup>=3310(NH), 3051(aromatic C=CH), 2960, 2910 and 2845 (CH, CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>), 1640 (C=O), 1602, 1565, 1482 and 1456 (aromatic C=C), 1590 and 1370 (NO<sub>2</sub>), 1165 and 1060 (C-O-C), 795 (1,4-disubstituted phenyl), 738 and 695 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ /ppm=2.205(m, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 3.697(t, J= 3.1Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.897(t, J= 12.0Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.934 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.054(s, 1H, OCHO), 6.896(d, J=7.8 Hz, 1H, NH), 7.457 (t, J=7.5 Hz, 2H, aromatic H), 7.525(t, J=6.9Hz, 1H, aromatic H), 7.673(d, J=8.7Hz, 2H, aromatic H), 7.815 (d, J=7.8Hz, 2H, aromatic H), 8.228(d, J=5.1Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e):343[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-19.3(C=0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calcd: C 63.14, H 5.30, N 8.19 ; Found, C 63.28, H 5.37, N 8.26; mol mass:342.35.

实施例 4 (2S,5S)-和(2R,5S)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰基-1,3-二氧环辛烷的制备:

106mg(0.47mmol) (2S)-2- 苯甲酰氨基 -1,5- 戊二醇 (IV d) ,

72mg(0.47mmol)对硝基苯甲醛, 10mg 对硝基苯磺酸, 10mg 无水硫酸钠, 以及 20ml 二氯甲烷/四氢呋喃(5:1)的悬浮液于 50℃搅拌 12 小时, TLC(氯仿/甲醇, 25:1)显示原料点消失, 反应混合物用无水碳酸钠中和, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用柱层析分离(氯仿/甲醇, 25:1), 得到 108mg(65%)(2S,5R)-2-对硝基苯基-5-甲酰氨基-1,3-二氧环辛烷(28)底白色固体, 和 13mg(8%)(2R,5S)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰氨基-1,3-二氧环辛烷(29)的白色固体。

28: mp, 132-133℃; IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ =3310(NH), 3050(aromatic C=CH), 2930, and 2850(CH and CH<sub>2</sub>), 1630 (C=O), 1605, 1580, 1505 and 1450 (aromatic C=C), 1650 and 1386 (NO<sub>2</sub>), 1190 and 1070 (C-O-C), 801 (1,4-disubstituted phenyl), 718 and 680 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$ =1.821(m, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.863(d, J=6.9Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.955(d, J= 6.9Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.963 (m, J= 5.4Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.303(m, J= 6.9Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.834(s, 1H, OCHO), 6.670(d, J=6.9 Hz, 1H, NH), 7.408(t, J=7.8Hz, 2H, aromatic H), 7.437(t, J=7.2Hz, 1H, aromatic H), 7.601 (d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), 7.631(d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), 8.204(d, J=8.4Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e): 357[M+H]<sup>+</sup>,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =20.0(C =0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calcd: C 64.02, H 5.66, N 7.86 ; Found, C 64.22, H 5.70, N 7.92; mol mass:356.38。

29: mp, 116-118℃; IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ =3318(NH), 3060(aromatic C=CH), 2950, and 2860(CH and CH<sub>2</sub>), 1620 (C=O), 1610, 1590, 1500

and 1460 (aromatic H), 1660 and 1383 (NO<sub>2</sub>), 1119 and 1090 (C-O-C), 800 (1,4-disubstituted phenyl), 718 and 690 (monosubstituted phenyl).  
<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ /ppm=1.852(m, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.771(d, J= 6.9Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.902(m, J= 6.3Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.066 (m, J= 6.7Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.720(s, 1H, OCHO), 6.383 (d, J=6.0 Hz, 1H, NH), 7.240(t, J=6.9Hz, 2H, aromatic H), 7.517(t, J=7.5Hz, 1H, aromatic H), 7.706 (d, J=7.2Hz, 2H, aromatic H), 8.022(d, J=6.6Hz, 2H, aromatic H), 8.193(d, J=8.7Hz, 2H, aromatic H).  
 FAB-MS(m/e):357[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-18.0(C =0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.  
 Calcd: C 64.02, H 5.66, N 7.86 ; Found: C 64.28, H 5.79, N 7.98; mol mass:356.38

实施例 5 (顺式)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环的制备:

78.8mg(0.24mmol) (顺式)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环, 用 10ml 无水乙醇溶解后, 加 10mg pd/C(5%), 反应混合物通氢气 12 小时, TLC(CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 15 : 1)显示原料点消失, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用柱层析(CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 15 : 1)纯化, 得到 61mg(85%)(顺式)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环(30), 为棕色糖浆状物。

30: IR(涂膜), ν /cm<sup>-1</sup>=3320, 3370 and 3270(NH), 3020(aromatic C=CH), 2930 and 2860(CH and CH<sub>2</sub>), 1625 (C=O), 1605, 1585, 1540 and 1460 (aromatic C=C), 1190 and 1065 (C-O-C), 825 (1,4-disubstituted

phenyl), 710 and 685 (monosubstituted phenyl).  $^1\text{HNMR}(\text{DMSO})$ :  $\delta$  /ppm=4.226 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.306(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.325(m, 1H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.785(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.705(s, 1H,  $\text{OCHO}$ ), 7.350(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.537(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H, aromatic H), 7.720 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.843(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 8.230(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H, aromatic H). FAB-MS( $m/e$ ): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Calcd: C, H, N; Found: C, H, N;

实施例 6 (2S,4S,5R)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-4-甲基-1,3-二氧六环的制备:

115mg(0.34mmol) (2S,4S,5R)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰基氨基-4-甲基-1,3-二氧六环, 用 10ml 无水乙醇溶解后, 加 10mg  $\text{pd/C}(5\%)$ , 反应混合物通氢气 12 小时, TLC( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , 15:1)显示原料点消失, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用柱层析( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , 15:1)纯化, 得到 91mg(90%)(2S,4S,5R)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-4-甲基-1,3-二氧六环(31), 为棕色糖浆状物。

31: IR(涂膜),  $\nu/\text{cm}^{-1}=3425, 3369$  and  $3269(\text{NH})$ , 3034(aromatic  $\text{C}=\text{CH}$ ), 2980, 2940 and 2875( $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$ ), 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1605, 1578, 1480 and 1410 (aromatic  $\text{C}=\text{C}$ ), 1189 and 1060 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ), 829 (1,4-disubstituted phenyl), 708 and 680 (monosubstituted phenyl).  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  /ppm=1.270(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), 3.952 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 3.960(m,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 4.069(m,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), 5.001(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.150(s, 1H,  $\text{OCHO}$ ),

6.945(d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H, NH), 7.462(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.520(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H, aromatic H), 7.660 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.852(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 8.292(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H, aromatic H). FAB-MS (m/e): 313[M+H]<sup>+</sup>,  $[\alpha]_D^{20}=29.4$ (C=0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Calcd: C, H, N; Found: C, H, N;

实施例 7 (2S,5S)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧环庚烷的制备:

116mg(0.34mmol) (2S,5S)-2-对硝基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧环庚烷, 用 10ml 无水乙醇溶解后, 加 10mg pd/C(5%), 反应混合物通氢气 12 小时, TLC(CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 15 : 1)显示原料点消失, 反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用柱层析(CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH=15 : 1)纯化, 得到 92mg(87%) (2S,5S)-2-对氨基苯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧环庚烷(32), 为棕红色糖浆状物。

32: IR(KBr 涂片):  $\nu/\text{cm}^{-1}=3430$ , 3365 and 3260 (NH), 3040 (aromatic C=CH), 2925 and 2849(CH and CH<sub>2</sub>), 1638 (C=O), 1608, 1575, 1509 and 1460 (aromatic C=C), 1180 and 1065 (C-O-C), 830 (1,4-disubstituted phenyl), 710 and 675 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}=1.830$ (m, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.901 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.959 (m,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 3.965(m,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.310(m,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.004 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.830 (s, 1H, OCHO), 6.675 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H, NH), 7.490 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.434 (t,

J=7.0Hz, 1H, aromatic H), 7.596 (d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), 7.628 (d, J=9.0Hz, 2H, aromatic H), 8.200(d, J=8.4Hz, 2H, aromatic H).  
 FAB-MS(m/e):327[M+H]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 20.9(C =0.02 in CHCl<sub>3</sub>), C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  
 Calcd: C, H, N; Found: C, H, N.

实施例 8 (顺式)-和(反式)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环的制备:

135mg(0.69mmol) 2-苯甲酰基氨基-1,3-丙二醇(IV a), 92mg (0.69mmol)苯丙烯醛, 10mg 对甲苯磺酸, 100mg 无水硫酸钠, 以及 20ml 氯仿的悬浮液于 50℃搅拌 12 小时, TLC(乙酸乙酯/石油醚, 1:2)显示原料点消失, 反应液降温至室温, 用无水碳酸钠中和, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用柱层析(乙酸乙酯/石油醚, 1:2)分离, 得到 158mg(71%)(顺式)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环(34) 和 49mg(22%)(反式)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环(35), 为白色固体。

34: mp, 119-122℃, IR(KBr): ν/cm<sup>-1</sup>=3450 (NH), 3025 (aromatic and olefinic C=CH), 2950 and 2830 (CH and CH<sub>2</sub>), 1630 (C=O), 1600, 1580, 1500 and 1460 (aromatic and olefinic C=C), 1190 and 1070 (C-O-C), 740 and 690 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>): δ /ppm=4.032(m, J=6.5Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.175 (d, J= 6.4Hz, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 5.526 (d, J=3.3Hz, 1H, OCHO), 6.204(d, J=16.2Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.814(d, J=16.2Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.185 (d, J=4.5Hz, 1H, NH), 7.287(t, J=6.0Hz, 1H, aromatic H), 7.336 (t, J=7.5Hz,



2H, aromatic H), 7.409 (d, J=6.6Hz, 2H, aromatic H), 7.466 (t, J=5.4Hz, 2H, aromatic H), 7.844(d, J=6.6Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e): 324[M+H]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.. Calcd: C 74.27 , H 6.55 , N 4.33 ; Found: C74.35 , H 6.61 , N 4.38. mol mass:323.39.

35: mp, 115-118°C, IR(KBr):  $\nu$ /cm<sup>-1</sup>=3460 (NH), 3030 (aromatic and olefinic C=CH), 2960 and 2830 (CH and CH<sub>2</sub>), 1632 (C=O), 1605, 1590, 1501 and 1485 (aromatic and olefinic C=C), 1185 and 1069 (C-O-C), 745 and 691 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm=3.687(m, J=6.5Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.134 (d, J= 6.9Hz, 4H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 5.123 (d , J=4.3Hz, 1H, OCHO), 6.134(d, J=16.2Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ), 6.823 (d, J=16.2Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.299 (t, J=6.0Hz, 1H, aromatic H), 7.338(t, J=6.0Hz, 2H, aromatic H), 7.434 (d, J=6.9Hz, 1H, aromatic H), 7.451 (t, J=8.7Hz, 2H, aromatic H), 7.510 (t, J=6.9Hz, 1H, aromatic H), 7.772(d, J=7.5Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e): 324[M+H]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.. Calcd: C 74.27 , H 6.55 , N 4.33 ; Found: C74.32 , H 6.55 , N 4.41. mol mass:323.39.

实施例 9 (2S,4S,5R)-和(2R,4S,5R)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-1,3-二氧六环的制备:

128mg(0.61mmol) 2-苯甲酰基氨基-1,3-丁二醇 (IV b) , 82mg(0.61mmol)苯丙烯醛, 10mg 对甲苯磺酸, 100mg 无水硫酸钠, 以及 20ml 氯仿的悬浮液于 50°C 搅拌 16 小时, TLC(乙酸乙酯/石油醚, 1 : 1)显示原料点消失, 反应混合物降温至室温, 残留物用柱层析(乙

酸乙酯/石油醚, 1 : 2)分离, 得到 179mg(91%)(2S,4S,5R)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-4-甲基-1,3-二氧六环(36)的白色固体, 和 17mg(9%)(2R,4S,5R)-2-(E)-苯丙烯基-5-苯甲酰基氨基-4-甲基-1,3-二氧六环(37)的白色固体。

36: mp, 123-125°C, IR(KBr):  $\nu$  /cm<sup>-1</sup>=3269 (NH), 3010(aromatic and olefinic C=CH), 2936 ,2860 and 2830 (CH CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>), 1625 (C=O), 1605, 1590, 1550 and 1480 (aromatic and olefinic C=C), 1386(CH<sub>3</sub>), 1189 and 1080 (C-O-C), 720 and 685 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  /ppm=1.218(d, J=6.0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.654(m, J=6.5Hz, 1H, NHCHCH<sub>3</sub>), 3.875(m, J=6.6Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CHO), 4.335(d, J=6.9Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.346 (d , J=5.7Hz, 1H, OCHO), 6.366 (d, J=15.9Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.575 (d, J=15.9Hz, 1H, CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.221 (d , J=6.8Hz, 1H, NH), 7.244(t, J=6.9Hz, 4H, aromatic H), 7.364 (d, J=6.9Hz, 2H, aromatic H), 7.405 (d, J=6.9Hz, 2H, aromatic H). FAB-MS(m/e): 324[M+H]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Calcd: C 74.27 , H 6.55 , N 4.33 ; Found: C74.35 , H 6.61 , N 4.38. mol mass:323.39.

37: mp, 115-118°C, IR(KBr):  $\nu$  /cm<sup>-1</sup>=3245(NH), 3024(aromatic and olefinic C=CH), 2930 ,2860 and 2810 (CH CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>), 1620(C=O), 1601, 1585, 1560 and 1460 (aromatic and olefinic C=C), 1380(CH<sub>3</sub>), 1190 and 1076(C-O-C), 724 and 680 (monosubstituted phenyl). <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  /ppm=1.220(d, J=6.0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.641(m, J=6.3Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>O), 4.119(m, J=9.6Hz, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>O),

4.305(m,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{NHCHCH}_2\text{O}$ ), 5.298(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{OCHO}$ ), 6.242 (d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$ ), 6.840(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$ ), 7.219 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H, NH), 7.295(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 4H, aromatic H), 7.412 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.507 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H, aromatic H), 7.833 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H, aromatic H). FAB-MS( $m/e$ ): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Calcd: C 74.27, H 6.55, N 4.33; Found: C 74.34, H 6.64, N 4.36. mol mass: 323.39.

#### 实施例 10 抗炎活性评价

体重 20-25g 雄性昆明种小鼠随机分为用药组、空白对照组和阳性对照组，每组 10 只小白鼠。空白对照组灌胃给予 0.2ml 0.5%羧甲基纤维素，阳性对照组灌胃给予 0.2ml 阿司匹林与 0.5%羧甲基纤维素的悬浮液(30mg/Kg 剂量，0.3mg/ml)，用药组灌胃给予 0.2ml 本发明的化合物与 0.5%羧甲基纤维素的悬浮液(30mg/Kg 剂量，0.3mg/ml)。1 次给药或本次给药 30 分钟后往小白鼠的左耳廓涂二甲苯(0.02ml)，4 小时后将小鼠颈椎脱臼处死，分别在两耳对应的位置用直径 9mm 的打孔器取圆型耳片，称重，求出两圆耳片的重量差作为肿胀度，结果如下。

1. 多次给药 空白对照组每只小鼠每天 1 次灌胃给予 0.2ml 羧甲基纤维素(0.5%)；阳性对照组每只小白鼠每天 1 次灌胃给予 0.6mg 阿司匹林与 0.2ml 羧甲基纤维素(0.5%)的悬浮液；用药组每只小鼠每天 1 次灌胃给予 0.6mg 本发明的化合物与 0.2ml 羧甲基纤维素(0.5%)的悬浮液。连续 3 天。两耳圆片的重量差列入表 1，组间用 t 检验。

3)

表 1 连续 3 天给药的耳肿胀度(30mg./Kg)

Comp.	两耳圆片的重量差(X±SD)mg
空白对照	12.01±3.96
Aspirin	4.26±1.44 <sup>1)</sup>
1	8.63±3.13
3	5.74±1.71 <sup>2)</sup>
5	5.89±2.03 <sup>2,3)</sup>
8	4.08±1.77 <sup>1,4)</sup>
9	3.97±1.49 <sup>1)</sup>
16	3.84±1.99 <sup>1)</sup>

n=10, 1)与空白对照比,  $P<0.001$ ;

2)与空白对照比,  $P<0.01$ ;

3)与 1 比,  $P<0.05$ ;

4)与 1 比,  $P<0.001$ 。

2. 1 次给药 给药方式与剂量不变, 1 次给药后测定肿胀度, 结果列入表 2。

表 2 1 次给药的耳肿胀度

Comp.	剂量(mg/Kg)	两耳圆片的重量差(X±SD)mg
空白对照		7.76±1.55
Aspirin	30	4.17±1.80 <sup>1)</sup>

1	10	$2.62 \pm 1.37^{1,6)}$
2	10	$3.58 \pm 1.70^{2,4)}$
3	10	$3.73 \pm 1.11^{3)}$
5	30	$3.39 \pm 2.28^{3,4)}$
9	30	$3.28 \pm 2.06^{3,5)}$
15	10	$2.22 \pm 1.41^{3,6)}$
16	30	$4.23 \pm 2.46^{1)}$
17	30	$7.97 \pm 4.36$
18	21	$4.31 \pm 1.75^{1)}$
38	30	$5.81 \pm 2.46$
39	30	$4.84 \pm 2.30^{1)}$
40	21	$3.55 \pm 1.69^{3,6)}$

n=10, 1)与空白对照比,  $P < 0.05$ ;

2)与空白对照比,  $P < 0.01$ ;

3)与空白对照比,  $P < 0.001$ ;

4)与 Aspirin 比,  $P < 0.05$ ;

5)与 Aspirin 比,  $P < 0.01$ ;

6)与 Aspirin 比,  $P < 0.001$ 。

3. 量效关系 对抗炎活性优秀的化合物进行了量效关系测定, 结果列入表 3。



39

表 3 一些化合物的量效关系

Comp.	剂量(mg/Kg)	两耳圆片的重量差( $\bar{X} \pm$ SD)mg
空白对照		$6.29 \pm 2.07$
1	10	$1.90 \pm 0.99$
	5	$2.64 \pm 1.49$
	3.5	$3.16 \pm 1.07$
5	30	$2.76 \pm 1.85$
	21	$3.87 \pm 1.06$
	3.5	$5.01 \pm 1.81$
16	30	$3.44 \pm 2.00$
	10	$4.10 \pm 3.07$
	3.5	$5.82 \pm 1.47$
24	30	$1.43 \pm 0.89$
	7	$1.81 \pm 0.63$
	2.3	$3.21 \pm 1.68$
42	30	$0.69 \pm 0.33$
	21	$0.86 \pm 0.40$
34	30	$1.54 \pm 1.09$
	21	$2.17 \pm 0.68$
	7	$2.61 \pm 1.49$